

Г. А. Шавалеева (к.х.н., н.с.), Н. А. Иванова (к.х.н., с.н.с.), М. С. Мифтахов (д.х.н., проф., в.н.с.)

О ВОЗМОЖНОСТЯХ ГИДРОЛИЗА СЛОЖНОЭФИРНЫХ ГРУПП ПРОСТАГЛАНДИНОВ В РАСТВОРАХ CDCl_3

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
лаборатория синтеза низкомолекулярных биорегуляторов
450054, г. Уфа, пр. Октября, 69; e-mail: gushavaleeva@mail.ru

G. A. Shavaleeva, N. A. Ivanova, M. S. Miftakhov

ON THE POSSIBILITIES OF HYDROLYSIS OF PROSTAGLANDIN ESTER GROUPS IN CDCl_3 SOLUTIONS

Ufa Institute of Chemistry of Ufa Federal Research Centre of the RAS
69, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: gushavaleeva@mail.ru

При продолжительном нахождении этилового эфира 11,15-дидезокси-13,14-дидегидро-16-гидроксид-16-метилпростагландина E_1 в растворе дейтерохлороформа при 0–5 °С отмечен его медленный гидролиз до соответствующей кислоты, обусловленный наличием в коммерческом CDCl_3 каталитических количеств HCl и воды, достаточных для прототирования кислотно-катализируемого гидролиза сложноэфирной группы. Данный факт может явиться предостережением при применении CDCl_3 для лабильных молекул, склонных к превращениям в H^+ -катализируемых реакциях, поскольку это может привести к осложнениям.

Ключевые слова: гидролиз; дейтерированный хлороформ; сложные эфиры простагландинов.

Работа выполнена по теме №122031400261-4 госзадания УФИХ УФИЦ РАН.

Гидролиз сложных эфиров простагландинов Е-типа (PGE), содержащих лабильные гидроксильные группы при С-11 и С-15 и кетогруппу при С-9 (схема 1, структура PGE_1) в стандартных условиях гидролиза сопряжен с определенными трудностями, связанными с возможностью протекания реакций отщепления по типу ретро-Михаэля гидроксильной группы у С-11 в ходе щелочного (кислотного) гидролиза сложного эфира или образованием С-15 аллилового карбокатиона при кислотном гидролизе с последующими нежелательными побочными направлениями распада¹. В случае химически более стабильных 11-дезоксип-

With prolonged standing of 11,15-dideoxy-13,14-didehydro-16-hydroxy-16-methylprostaglandin E_1 ethyl ether in deuteriochloroform solution at 0–5 °C, we noted its slow hydrolysis to the corresponding acid due to the presence of catalytic amounts of HCl and water in commercial CDCl_3 sufficient to promote acid-catalyzed hydrolysis of the ester group. This fact can serve as a warning when using CDCl_3 for labile molecules prone to transformations in H^+ -catalyzed reactions, since this can lead to complications.

Key words: deuterated chloroform; hydrolysis; prostaglandin esters.

The work was completed on topic No. 122031400261-4 of the state assignment of the Ufa Federal Research Center of the RAS.

ростагландинов возможна изомеризация в прикарбонильном С-8 стереоцентре и генерирование С-15 аллилового карбокатиона в зависимости от основности или кислотности среды. Предложено несколько вариантов гидролиза сложных эфиров для лабильных соединений, например, энзиматический гидролиз с использованием липаз и эстераз^{2,3}, легко гидролизующихся в нейтральных условиях силановых защитных групп⁴, Pd-катализируемой изомеризацией аллиловых эфиров⁵, гидрированием бензгидрильных сложных эфиров⁶ действием мягкой кислоты Льюиса Bu_2SnO ⁷ и др.

В данной работе приводится пример превращения эфира **1** в кислоту **2** при длительном хранении раствора **1** в CDCl_3 в холодильнике (0–5 °С)

Дата поступления 03.05.24

(схема 1). Видимо, наличие каталитических количеств HCl и воды в коммерческом CDCl_3 промотирует медленное протекание кислотно-катализируемого гидролиза сложноэфирной группы практически в условиях кинетического контроля.

Хотя известны методы очистки CDCl_3 для прецизионных экспериментов, тем не менее, на практике при съемке спектров используется неочищенный коммерческий CDCl_3 . При этом в случае лабильных молекул, склонных к превращениям в H^+ -катализируемых реакциях, следует с осторожностью применять CDCl_3 , поскольку это может привести к осложнениям из-за образования побочных продуктов.

Интересны спектральные характеристики кислоты **2**. На наличие 8,12-*транс*/*цис*-изомеров в **2** указывают данные ЯМР ^{13}C и ^1H . Так, в спектре ЯМР ^{13}C сигналы C-8 и C-12 более «сильнопольны» для 8,12-*цис*-изомера, и в спектре ^1H ЯМР метиленовые протоны при C-17 «диастереотопны» из-за различий в пространственном экранировании заместителем при C-16. Как в 8,12-*транс*-изомере **2** метиленовые протоны при C-17 резонируют в виде отдельных дублетов с $J = 8.9$ Гц, так и для *цис*-изомера **2** из-за пространственного сжатия они тоже более «сильнопольны» и так же резонируют в виде дублетов при $J = 8.9$ Гц. Кислота **2** представляет интерес для использования в приготовлении водорастворимых солей, а также в экспресс-синтезе производных по кислотной функции.

Синтез и спектральные данные **1** приведены в работе ⁸. Образцы **2** после съемки спектра ЯМР ^1H и ^{13}C хранили в холодильнике (0–5 °C). По истечении 1 года хранения в растворе CDCl_3 в нем по данным ТСХ не обнаружено эфира **1**, но на старте наблюдалось появление пятна кислоты. После упаривания раствора и очистки на SiO_2 получили чистые образцы кислоты **2** с выходом 80%. Соотношение *транс*/*цис*-изомеров в **1** и **2** практически не изменилось и составляло 6:4, что было определено по соотношению интенсивности различающихся дублет-дублетных сигналов протонов при C-17 (3.94 м.д. и 3.82 м.д.).

Экспериментальная часть

В работе использован CDCl_3 производства Carl Roth GmbH&Co (Германия). ИК спектры сняты на спектрофотометре «Shimadzu IR Prestige-21» в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре «Bruker AVANCE-500» [рабочие частоты 500.13 (^1H) и 125.77 МГц (^{13}C)] МГц соответственно, в качестве внутренних стандартов использованы остаточные протоны CDCl_3 (δ 7.27 и 77.0 соответственно). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro EA-3100». Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ масс-спектрометре «LCMS-2010EV» (Shimadzu) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил/вода (95/5)) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Sorbfil ПТСХ-АФ-А» (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты и последующим нагреванием до 100–120 °C. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel 60 (0.063–0.2 мм, 70–230 меш).

11,15-Дидезокси-13,14-дидегидро-16-гидрокси-16-метил-простагландин E_1 (2**).** Очистка 0.06 г кислоты колоночной хроматографией дала продукт в виде желтого масла, 0.05 г (80%) R_f 0.14 (петр. эфир-этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3441, 1737, 1709, 1600, 1587. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), 500 МГц, δ , м.д.: 1.20–1.30 м (5H), 1.35 с и 1.36 с (CH_3 *цис*-изомера), 1.48 с (CH_3 *транс*-изомера), 1.40–1.50 м (1H), 1.60 м (2H), 1.70–1.85 м (1.7H), 2.10 м (2H), 2.27–2.40 м (6H), 2.55–2.60 м (3H), 3.28 м (0.3 H), 3.82 дд (0.6 H, C^{17}H_2 , J 4.7 и 8.9 Гц), 3.88 дд (1H, C^{17}H_2 , J 8.8 и 11.8 Гц), 3.94 дд (1H, C^{17}H_2 , J 2.3 и 8.9 Гц), 6.91 т (2H, Ph, J 8.0 Гц), 6.97 т (1H, Ph, J 8.0 Гц), 7.26–7.31 м (2H, Ph).

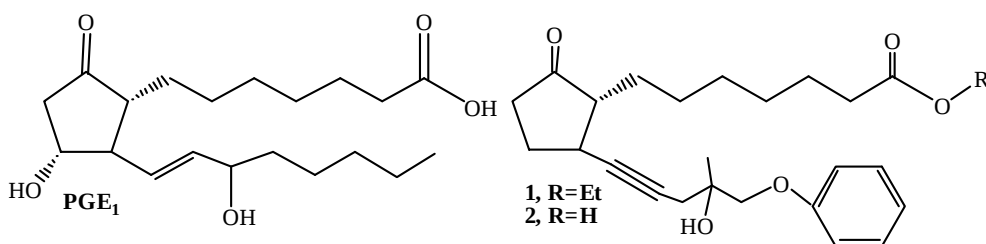


Схема 1

Спектр ЯМР ^{13}C ((CDCl_3) , 125 МГц), δ , м.д. (в скобках указаны значения для *Z*-изомера): 23.79 ($\text{CH}_3\text{-C}^{15}$), 24.59 (C^3), 26.52 (26.33) (C^6), 27.85 (27.38) (C^4), 28.56 (28.47) (C^5), 28.77 (C^7), 29.26 (28.82) (C^{11}), 29.85 (29.80) (C^{15}), 33.56 (32.68) (C^{12}), 33.92 (C^2), 37.37 (36.62) (C^{10}), 55.39 (53.63)

(C^8), 71.59 (C^{17}), 73.46 (C^{16}), 80.03 (77.72) (C^{14}), 84.59 (81.75) (C^{13}), 114.66 ($\text{C}^{\text{орто}}$), 121.29 ($\text{C}^{\text{пара}}$), 129.57 ($\text{C}^{\text{мета}}$), 158.64 ($\text{C}^{\text{инко}}$), 179.16 (C^1), 218.34 (C^9). Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 399 (100) $[\text{M-H}]^+$. Найдено, %: 71.91 C; 7.99 H. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$. Вычислено, %: 71.97 C; 8.05 H.

Спектры (ЯМР, ИК, масс-спектры) записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

Литература

1. Advances in prostaglandin, thromboxane, and leukotriene research / Ed. J.E. Pike, D.R. Morton. – New York: Raven Press, 1985. – Pp.17-22.
2. Sih C.J., Heather J.B., Sood R., Price P., Peruzzotti G., Lee L.F., Lee S.S. Asymmetric total synthesis of (–)-prostaglandin E_1 and (–)-prostaglandin E_2 // J. Am. Chem. Soc. – 1975. – V.97. – Pp.865-874.
3. Rodriguez A., Nomen M., Spur B.W., Godfroid J.-J. Effective stereoselective total synthesis of 16,16-dimethyl prostaglandin E_2 // Arch. der Pharm. – 1998. – V.331, №9. – Pp.279-282.
4. Kabalka G.W., Bierer D.E. Trimethylsilyl esters: temporary protection of carboxylic acids during hydroboration reactions // Synth. comm. – 1989. – V.19, №16. – Pp.2783-2787.
5. Ruediger E.H., Solomon C. Novel conversion of a 3-(1-hydroxyethyl)azetidinone to a 3-(hydroxymethyl)-azetidinone: a synthesis of 6-(hydroxymethyl)-1.beta.-methylcarbapenem // J. Org. Chem. – 1991. – V.56. – Pp.3183-3187.
6. De Barnardo S., Tengji J.P., Sasso G.J., Weigele M. Clavulanine (Ro 22-5417), a new clavam antibiotic from Streptomyces clavuligerus. 4. A stereorational synthesis // J. Org. Chem. – 1985. – V.50. – Pp.3457-3462.
7. Mata E.G., Mascaretti O.A. Mild and effective cleavage of esters with bis(tributyltin) oxide: A useful application in the deprotection of Pom penicillanate esters // Tetrahedron Lett. – 1988. – V.29. – Pp.6893-6896.
8. Иванова Н.А. Шавалеева Г.А. Мифтахов М.С. Новые 13,14-дегидроаналоги простагландинов 11-дезоксиряда // ЖОрХ. – 2020. – V.56, №8. – Pp.1180-1186.

References

1. [Advances in prostaglandin, thromboxane, and leukotriene research]. Ed. J.E. Pike, D.R. Morton. New York, Raven Press, 1985, pp.17-22.
2. Sih C.J., Heather J.B., Sood R., Price P., Peruzzotti G., Lee L.F., Lee S.S. [Asymmetric total synthesis of (–)-prostaglandin E_1 and (–)-prostaglandin E_2]. J. Am. Chem. Soc., 1975, v. 97, pp. 865-874.
3. Rodriguez A., Nomen M., Spur B.W., Godfroid J.-J. [Effective stereoselective total synthesis of 16,16-dimethyl prostaglandin E_2]. Arch.der Pharm., 1998, vol.331, no.9, pp.279-282.
4. Kabalka G.W., Bierer D.E. [Trimethylsilyl esters: temporary protection of carboxylic acids during hydroboration reactions]. Synth. comm., 1989, vol.19, no.16, pp.2783-2787.
5. Ruediger E.H., Solomon C. [Novel conversion of a 3-(1-hydroxyethyl)azetidinone to a 3-(hydroxymethyl)-azetidinone: a synthesis of 6-(hydroxymethyl)-1.beta.-methylcarbapenem]. J. Org. Chem., 1991, vol.56, pp.3183-3187.
6. De Barnardo S., Tengji J.P., Sasso G.J., Weigele M. [Clavulanine (Ro 22-5417), a new clavam antibiotic from Streptomyces clavuligerus. 4. A stereorational synthesis]. J. Org. Chem., 1985, vol.50, pp.3457-3462.
7. Mata E.G., Mascaretti O.A. [Mild and effective cleavage of esters with bis(tributyltin) oxide: A useful application in the deprotection of Pom penicillanate esters]. Tetrahedron Lett., 1988, vol.29, pp.6893-6896.
8. Ivanova N.A., Shavaleeva G.A., Miftakhov M.S. [Novel 13,14-dehydro analogs of prostaglandins of the 11-deoxy series]. Russ. J. Org. Chem., 2020, vol.56(8), pp.1347-1352.